

Hematologiske bivirkninger av antiepileptika

Kim Håvard Bertheussen og Tanja Bachmann



Nevrologisk avdeling, Nevroklinikken, Rikshospitalet Oslo

Veileder: Prof. Dr. Med. Erik Taubøll

UNIVERSITETET I OSLO

17.04.2010

Innhold

INNHold	2
ABSTRACT	3
1. INNLEDNING	4
2. ANTIEPILEPTIKA	5
2.1 GENERELT	5
2.2 KARBAMAZEPIN (TEGRETOL/TRIMONIL)	8
2.3 VALPROAT (ORFIRIL, DEPRAKINE)	10
2.4 LEVETIRACETAM (KEPPRA)	12
2.5 LAMOTRIGIN (LAMICTAL)	14
3. MATERIALE OG METODE	16
4. RESULTATER	19
4.1 KARBAMAZEPIN	19
4.2 VALPROAT	21
4.3 LEVETIRACETAM	23
4.4 LAMOTRIGIN	25
5. DISKUSJON	27
6. KONKLUSJON	30
7. ORDLISTE	31
KILDELISTE	32

Abstract

Purpose: Antiepileptic drug therapy is in many cases lifelong and carried out in patients who are also multimorbid and on a multipharmacological treatment.

Traditionally used antiepileptic drugs (AEDs) have been shown to cause hematological side effects in therapeutic doses, whereas the clinical experience for newer AEDs still is too small to make conclusions. The purpose of our work was to look at the various hematological changes in patients on the relatively new AEDs levetiracetam (LEV) and lamotrigine (LTG), and to see if we could reproduce earlier shown hematological side effects of the older AEDs valproic acid (VPA) and carbamazepine (CBZ).

Methods: A cross-sectional study was undertaken to look at the hematological parameters hemoglobin (Hb), white blood cells (WBC) and thrombocytes (Tbc) in 251 patients on monotherapy CBZ (n=90), VPA (n=29), LEV (n=52) or LTG (n=80) versus 79 controls. The subjects were between the age of 18 and 45 years old and recruited from hospitals in the South Eastern part of Norway and from Innsbruck, Austria.

Results: This study showed significantly lower Tbc-levels in both men and women taking LEV. Among patients on LEV monotherapy, mean Tbc-levels were $40,68 \times 10^{12} / L$ (14,49 %) lower than the control group with the 95% CI ranging from $20,202 - 61,166 \times 10^{12} / L$ (7,20% - 21,79%). Other statistically significant findings were increased WBC for women using either CBZ, VPA, LEV or LTG, increased Hb for women on LEV and decreased Hb for men on CBZ.

Conclusion: Hematological side effects occur also in patients using the newer AEDs. The effect of LEV on Tbc-count has not been described in cross-sectional studies earlier and should be investigated further.

1. Innledning

I løpet av medisinstudiet har vi begge fattet interesse for spesialiteten nevrologi, og vi ønsket derfor å gjøre prosjektoppgaven innen dette fagfeltet. Da vi begge har erfaring fra arbeid med epilepsipasienter, falt det naturlig å se nærmere på denne pasientgruppen. I samarbeid med vår veileder Prof. Dr. Med. Erik Taubøll kom vi fram til at det kunne være en interessant problemstilling å se på bruk av antiepileptiske legemidler (AED) og hematologiske bivirkninger av disse.

Siden vi begge ønsket å gjøre prosjektoppgaven innenfor samme fagfelt, og fra tidligere visste at vi samarbeidet godt, valgte vi å skrive oppgaven sammen. Dette gav oss dessuten kapasitet til å dekke over et større område enn vi hadde klart hver for oss, og dermed mulighet til å gå dypere inn i den aktuelle problemstillingen. Samtidig hadde vi hele tiden to par kritiske øyne til å vurdere artikler, våre egne arbeidsmetoder og de resultatene vi kom fram til. I tillegg viste det seg tidlig i prosjektet at vi har ulike styrker som i en viss grad utfyller hverandre, noe vi håper har bidratt til å gjøre oppgaven bedre.

Det er i litteraturen vist en sammenheng mellom bruk av flere av de tradisjonelt brukte AED og endringer i hematologiske parametere. Vi ønsket i denne oppgaven å se om disse sammenhengene gjaldt også for noen nyere AED og om forandringene beskrevet i litteraturen også gjenspeiles hos norske pasienter. Vi valgte å se på Lamotrigin (LTG) og Levetiracetam (LEV). I tillegg ønsket vi å se på noen velkjente og klinisk utbredte AEDs for å se om vår studie kunne bekrefte tidligere funn av hematologiske bivirkninger. Valget falt her på Valproat (VPA) og Karbamazepin (CBZ).

Da vi ønsket at prosjektet vårt skulle ha en klinisk tilnærming mer enn å være en ren litteraturstudie, valgte vi å gjøre en tverrsnittsundersøkelse der vi så på en gruppe på 251 pasienter som alle stod på monoterapi på et av de overfor nevnte legemidlene.

2. Antiepileptika

2.1 Generelt

Selv om en del anfall kan forebygges ved hjelp av ikke-medikamentelle tiltak som for eksempel regelmessig livsførsel, nok søvn, begrenset forbruk av alkohol og liknende, kommer man sjeldent i mål uten medikamentell behandling. AED er derfor hovedbehandlingsformen ved epilepsi. Behandlingsmålene ved bruk av AED er anfallskontroll, minimale bivirkninger og optimal livskvalitet.

Behandlingen med AED er symptomatisk, det vil si medikamentene demper anfallstendensen, men har ingen virkning på sykdomsårsaken eller prognosen. Med optimal medikamentell behandling kan ca. 75 % oppnå fullstendig anfallskontroll (Rang et al, 2003). Ideelt sett bør pasientene kun bruke ett enkelt preparat (monoterapi), men hos 20-30% av pasientene er det nødvendig å ta i bruk flere preparater (Gjerstad et al, 2010). Likevel vil ikke alle oppnå tilstrekkelig anfallskontroll, eventuelt ville dette kreve så høye doser at pasienten ville fått for mye bivirkninger. I noen tilfeller kan da operasjon eller vagusstimulering være mulige alternativer.

Pr. 2010 er det 32 AED i bruk i Norge (Gjerstad et al, 2010) (tabell 1). Man skiller mellom etablerte (eldre) bl.a. CBZ og VPA, og nyere AED som bl.a. LTG og LEV. De nyere preparatene er kommet på markedet i løpet av de siste 20 årene. For flere av disse er man noe tilbakeholden i bruken, da man ikke har gode nok opplysninger om deres bivirkningsprofil, særlig langtidsbivirkningene og om de eventuelt har teratogen effekt.

Tabell 1

Generisk navn	Salgsnavn
Clobazam*	Frisium
Etosuksimid*	Zarondan, Petnidan
Eslicarbazepin	Zeбенix
Felbamat	Taloxa
Fenobarbital	Fenemal
Fenytoin	Epinat
Gabapentin	Neurontin, Gabapentin
Karbamazepin	Tegretol, Trimonil, Karbamazepin
Klonazepam	Rivotril
Levetiracetam	Keppra
Lacosamid	Vimpat
Lamotrigin	Lamictal
Nitrazepam	Apodorm, Mogadon
Okskarbazepin	Trileptal, Apydan
Piracetam	Nootropil
Pregabalin	Lyrica
Primidon*	Liskantin
Stiripentol	Diacomit
Sulthiame*	Ospolot
Tiagabin*	Gabitril
Topiramat	Topimax
Valproat	Orfiril, Deprakine, Depakote
Vigabatrin	Sabrillex
Zonisamid	Zonegran

*Ikke registrert, må fås på registreringsfritak

Virkningsmekanisme

Målet med AED er at de skal redusere cellenes eksitabilitet uten å påvirke den normale nevrotransmisjonen i hjernen. Forståelsen for hvordan de ulike AED hever anfallsterskelen er ikke fullstendig klarlagt. Mange av de nåværende preparatene er utviket empirisk på basis av dyremodeller og man kjenner derfor ikke til de cellulære mekanismene. Generelt kan man dele dem i 4 hovedmekanismer (Engel JR & Pedley TA, 2008):

- Potensering av GABA systemet, enten ved å påvirke selve GABA reseptoren eller ved å påvirke opptak eller nedbrytingen av GABA. Dette er en viktig virkningsmekanisme for blant annet alle benzodiazepiner og barbiturater.

- Modulering av spenningsstyrte ione-kanaler, særlig Na^+ , men også Ca^{2+} kanaler. Dette er (en av) virkningsmekanismene til blant annet Phenytoin (PHT), CBZ, LTG og trolig VPA.
- Hemming av synaptisk eksitasjon mediert av ionotrope glutamat reseptorer. Både Topiramat og Felbamat har effekt her.
- Endring av hjernecellenes ekstracellulære miljø. For eksempel ved endring i ekstracellulær pH vil også eksitabilitet endres. Typisk gir acidose redusert eksitabilitet, en effekt som kan være av betydning blant annet for et medikament som Topiramat.

Bivirkninger

Ved bruk av AED dreier det seg som regel om årelang behandling. AED kan også føre til en rekke bivirkninger. Generelt kan man dele bivirkningene i 4 grupper.

- Konsentrasjonsavhengige bivirkninger. Dette er ofte forutsigbare symptomer fra sentralnervesystemet som bl.a. tretthet, synsforstyrrelser, ustøhet, kvalme, dysartri og nystagmus. Disse kan oppstå når serumkonsentrasjoner av legemiddelet blir for høyt, og de går tilbake når dosen reduseres.
- Idiosynkratiske reaksjoner. Disse er uforutsigbare, ikke konsentrasjonsavhengige og kan til dels være alvorlige. De kommer i løpet av de første 2-3 ukene etter behandlingsstart, og går oftest tilbake ved seponering. Eksempler på slike reaksjoner er allergiske hudutslett, Stevens Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, lever og/eller pankreasskader eller benmargsskade. Hematologiske reaksjoner med utvikling endog av aplastisk anemi sees også fra tid til annen. Dette har i noen tilfeller tatt liv, også i Norge. For eksempel vet man at aplastisk anemi etter CBZ har tatt i hvert fall 3-5 liv i Norge (muntlig meddelt fra Statens legemiddelverk). Man antar at idiosynkratiske reaksjoner skyldes genetiske polymorfismer som gjør at noen metaboliserer medikamentet annerledes og at det blant annet dannes toksiske metabolitter (Nakken KO, 2003).
- Langtidsbivirkninger, blant annet hormonelle bivirkninger kan medføre vektøkning, tremor, hårtap og reproduktive forstyrrelser, dette gjelder særlig for VPA. Enzyminduserende AED kan blant annet gi osteoporose.
- Teratogene virkninger. Alle de eldre AED har vist seg å ha teratogen effekt, mens det teratogene potensialet for nye AED ikke er godt nok kjent enda.

2.2 Karbamazepin (Tegretol/Trimonil)

CBZ har bred anvendelse. Det er et av førstevalgspreparatene ved partielle og generaliserte tonisk-kloniske anfall (GTK). Abscenser, atoniske og/eller myoklone anfall kan tvert imot forverres ved bruk av CBZ (Engel JR & Pedley TA, 2008).

Medikamentet kan også brukes ved trigeminusneuralgi og som stemningsstabiliserende middel i psykiatrien.

Dets hovedvirkningsmekanisme består i å blokkere spenningsstyrte natriumkanaler, dette leder til redusert Na^+ influks i nervecellen. Siden effekten er spenningsavhengig er den mest uttalt når nevronet får depolariserende stimuli, og CBZ bidrar dermed til å forhindre gjentatte utladninger.

Absorpsjonen av CBZ er relativt langsom og nærmest fullstendig. Den biologiske tilgjengeligheten er 75-85% og maksimal plasmakonsentrasjon nås innen 12 timer, men dette kan variere betydelig mellom ulike formuleringer (Engel JR & Pedley TA, 2008). 70-80 % av CBZ er proteinbundet, hovedsakelig til albumin.

CBZ har enzyminduserende effekt og kan påvirke metabolismen av flere AED samt andre medikamenter, blant annet p-piller, warfarin og antipsykotika (Engel JR & Pedley TA, 2008) og dermed forårsake farmakokinetiske interaksjoner. Årsaken til dette er at CBZ sin enzyminduserende effekt kan forkorte disse medikamentenes halveringsstid, med den følge å gi redusert effekt av preparatet og eventuelle alvorlige konsekvenser i form av kardiovaskulære hendelser, psykotiske gjennombrudd eller uønsket graviditet.

Ved lengre tids bruk kan det komme til autoinduksjon, det vil si at CBZ ikke bare induserer andre legemidlers, men også sin egen metabolisme. Dette fører til at eliminasjonen gradvis øker i løpet av de første 3-6 ukene av behandlingen, og gjør at det på senere tidspunkt ofte er nødvendig å øke dosen for å opprettholde serumkonsentrasjonen. Halveringstiden ved langtidsbehandling er betydelig kortere (12-15 timer) enn etter inntak av enkeltdose (24-36 timer) (Engel JR & Pedley TA,

2008). Autoinduksjonen avhenger sannsynligvis av dosens størrelse og om pasienten bruker andre enzyminduserende legemidler samtidig (Nakken KO, 2003).

CBZ er generelt sett et veltolerert preparat. I starten kan det oppstå doserelaterte sentralnervøse bivirkninger som svimmelhet, ataksi, hodepine, døsighet, diplopi, slapphet. Andre ikke uvanlige bivirkninger er gastrointestinale forstyrrelser samt at oppimot 10 % av pasientene kan få en allergiske hudreaksjoner i løpet av de første ukene og månedene av behandlingen (Engel JR & Pedley TA, 2008). Disse plagene er som regel forbigående og doseavhengige.

Hematologi

Moderat fall i antall hvite blodlegemer er ganske vanlig, som oftest forblir dette klinisk stumt og oppdages først ved blodprøvetaking. Det angis at så mange som 10-20% av CBZ brukerne utvikler en forbigående leukopeni i løpet av de første 3 månedene (Harden CL, 2000). Denne er som regel forbigående uten at behandlingsavbrudd blir nødvendig. Hos kun 2% forblir leukopenien og reverseres først ved seponering (Hart RG & Easton JD 1982). Leukopeni forekommer oftere hos pasienter som har lav-normal verdi av hvite blodlegemer allerede før behandlingsstart (Hart RG & Easton JD, 1982; Sabotka LJ et al, 1990). CBZ kan også medføre trombocytopeni, men dette er sjeldnere en leukopeni. Studier viser at ca. 2 % av CBZ-brukerne utvikler trombocytopeni (Hart RG& Easton JD, 1982; Sabotka LJ et al, 1990). Dette oppstår som regel i løpet av de første 2 ukene av behandlingen og går tilbake innen en uke etter seponering. (Ishikita T et al, 1999). Hos noen er det observert at trombocytopenien gir petekkier, purpura og andre symptomer på blodplatemangel (Ishikita T et al, 1999), mens i andre tilfeller er forløpet asymptomatisk og oppdages kun ved rutineblodprøver (Terao T, 1993).

En sjelden, men fryktet, alvorlig og potensielt dødelig idiosynkratisk reaksjon ved bruk av CBZ er aplastisk anemi. I Norge har man sett at aplastisk anemi etter CBZ har tatt i hvert fall 3-5 liv (muntlig meddelt fra Statens legemiddelverk). I en case-kontroll studie fra 2006 fant man at CBZ og VPA gir en 9 ganger økt risiko for å utvikle

aplastisk anemi (Handoko KB et al, 2006). Det blir estimert at forekomsten av aplastisk anemi i den generelle befolkningen er 2-2,5 per million per år, mens tilsvarende tall innenfor gruppen av CBZ brukere er 1 per 200 000 (Harden CL, 2000; Engel JR & Pedley TA, 2008; Hart RG & Easton JD, 1982). Det ble ikke funnet noe sammenheng mellom varigheten av medikamentbruken, dosen eller pasientalderen, og forekomsten av aplastisk anemi (Harden CL, 2000; Sobotka JL, 1990).

2.3 Valproat (Orfiril, Deprakine)

VPA har svært bredspektret effekt og kan anvendes ved alle anfalltyper, særlig ved generaliserte former. Det brukes også til behandling av bipolar lidelse.

VPA har mange farmakologiske virkningsmekanismer, men disse er ikke helt klarlagt. Blant annet gir VPA økt GABA-funksjon samt at det påvirker Na⁺ kanaler (Engel JR & Pedley TA, 2008).

Den biologiske tilgjengeligheten av VPA er nesten fullstendig for alle brukte formuleringer. Maksimal serumkonsentrasjon er avhengig av hvilken administrasjonsform som velges. Ca. 90% er proteinbundet i serum.

Metabolismen av VPA forgår i all hovedsak i leveren. Det er store individuelle forskjeller i eliminasjon, blant annet går eliminasjonen raskere hos barn enn hos voksne (Engel JR & Pedley TA, 2008).

Farmakologiske interaksjoner forekommer relativt ofte og kan ha vesentlig klinisk betydning. En av årsakene til dette er at VPA kan hemme metabolismen av flere AED samt enkelte andre medikamenter. Spesielt viktig er hemmingen av Fenobarbital, Etosuksimid og LTG som kan føre til intoxikasjoner, men til forskjell fra de enzyminduserende AED påvirker VPA ikke effekten av p-piller (Nakken KO, 2003).

Av bivirkninger kan det blant annet forekomme gastrointestinale plager, særlig i startfasen. Disse er sjeldnere ved bruk av depotpreparater. En mild og forbigående

økning av leverenzymaktiviteten kan sees hos opp til 20% av pasientene som har startet på VPA (Harden CL, 2000). Dette må skilles fra svært sjelden, men potensielt livstruende hepatotoksisitet. Også nevrologiske bivirkninger som tremor, tretthet, psykiske forstyrrelser, hodepine, parestesier, ataksi og innsovningsvanskeligheter forekommer. Blant langtidseffektene kan man finne vektøkning, menstruasjonsforstyrrelser og osteoporose/osteopeni. VPA har også teratogen effekt (Engel JR & Pedley TA, 2008).

Hematologi

VPA kan medføre en rekke endringer innenfor hematologiske parametere. Debut og alvorlighetsgrad varierer, men de oppstår vanligvis når serum-VPA nivået er høyt og forandringene kan som regel reverseres med dosereduksjon.

Den hyppigste hematologiske endringen er trombocytopeni (Allan RW, 2007; Acharya S & Bussel J, 2000). Den er som regel lettgradig og ofte asymptomatisk. I ulike studier varierer incidensen av trombocytopeni fra 5 til 40% (Acharya S & Bussel J, 2000; Barr RD et al, 1982; Covanis A et al, 1982). En artikkel (Nasreddine W & Beydoun A, 2008) har sett på sammenhenger mellom serum-VPA konsentrasjon og risikoen for utviklingen av trombocytopeni. De fant en signifikant sammenheng mellom platetall og serum-VPA nivå, samt en signifikant høyere forekomst av trombocytopeni hos kvinner enn hos menn som bruker VPA. Risikoen for trombocytopeni hos kvinner øker signifikant når serum-VPA overstiger 700 $\mu\text{mol/L}$, mens hos menn var den tilsvarende verdien 900 $\mu\text{mol/L}$ (henholdsvis 100 og 130 $\mu\text{gram/ml}$). Den patofysiologiske bakgrunnen for hvordan VPA bidrar til reduksjon i plateantallet er usikker. En mulig mekanisme kan være at VPA induserer benmargsdepresjon med reduksjon i platedannelsen (Kishi T et al, 1994; Nasreddine W & Beydoun A, 2008), en annen mulighet er økt perifer destruksjon som følge av anti-trombocytt-antistoffdannelse induisert av VPA eller en av dets metabolitter (Barr RD et al, 1982; Nasreddine W & Beydoun A 2008). Trombocyttantallet normaliseres vanligvis raskt etter dosereduksjon.

I sjeldnere tilfeller kan VPA gi forlenget blødningstid. Dette antas å være multifaktorielt betinget. I tillegg til trombocytopeni, antar man at VPA kan bidra til hemostaseforstyrrelser ved to mekanismer; enten ved å redusere von Willebrand Faktor (Kreuz W et al, 1991) eller ved inhibisjon av arakidonsyremetabolismen, noe som gjør at det dannes mindre tromboksan A2 som er viktig for platefunksjon og aggregasjon. Dette medfører platedysfunksjon selv om plateantallet kan være normalt (Kis B et al, 1999). VPA kan også indusere endringer i overflateepitopene til trombocytter (Zeller JA et al, 1999; Harden CL, 2000) En annen mulig mekanisme er en reduksjon i fibrinogenmengden på grunn av redusert leversyntese-funksjon (Hauser E et al, 1996; Acharya S & Bussel J, 2000).

VPA kan også påvirke benmargen direkte, særlig i høye doser. Dette kan føre til cytopeni i en eller flere av cellelinjene. En case-controllstudie fra 2006 viser signifikant sammenheng mellom VPA-bruk og økt forekomst av aplastisk anemi (Handoko KB et al, 2006). Det er også rapportert tilfeller av myelodysplasi (Allan RW, 2007), makrocytose, nøytropeni og pure red cell aplasia (Nasreddine W & Beydoun A, 2008; Allan RW 2007)

2.4 Levetiracetam (Keppra)

LEV tilhører gruppen av nye AED, det har effekt ved partielle anfall med eller uten sekunder generalisering, samt at det kan ha effekt ved generaliserte anfallsformer.

Virkningsmekanismen til LEV er ikke kjent i detalj, men skiller seg fra mekanismen til de andre AED. LEV binder seg til synaptisk vesikkelprotein SV2A (Lynch BA et al, 2004), noe som antas å kunne være av betydning for den antikonvulsive effekt av preparatet. Andre muligheter har også vært foreslått.

Absorpsjonen av LEV er rask. Maksimal serumkonsentrasjon oppnås ca. 1 time etter inntak og biologisk tilgjengelighet er tilnærmet 100%. Under 10% av LEV er bundet til serumprotein (Engel JR & Pedley TA, 2008).

Ca. ¼ av LEV metaboliseres via hydrolyse til en inaktiv metabolitt. Dette foregår hovedsakelig i blodet. For øvrig utskilles LEV gjennom nyrene i uforandret form og utskillelsen er dermed avhengig av nyrefunksjon. Det er ikke noe hepatisk metabolisme og dermed påvirkes ikke den hepatiske metabolismen av andre legemidler. Foreløpig er det ikke påvist interaksjoner mellom LEV og andre AED (Briggs DE & French AJ, 2004; Engel JR & Pedley TA, 2008).

Det ser ut som LEV er et relativt godt tolerert AED (Briggs DE & French AJ, 2004). De vanligste bivirkninger ved bruk av LEV er somnolens, asteni, svimmelhet og infeksjoner, særlig i øvre luftveier (Harden CL, 2000). Disse oppstår som regel i løpet av de første månedene etter at behandlingen ble påbegynt, er som oftest milde til moderate, og går vanligvis spontant tilbake uten at seponering blir nødvendig (Briggs DE & French AJ, 2004). Mer sjeldne, men viktige bivirkninger er adferdsendringer og psykiske symptomer, blant annet aggresjon, irritabilitet, angst, depresjon og stemningslabilitet. Man har ved de psykiske symptomene ikke sett en tydelig doseavhengighet, og antar derfor at disse bivirkningene heller er idiosynkratiske reaksjoner (White JR et al, 2003).

Hematologi

Hematologiske bivirkninger er rapportert, men ser ut til å være svært sjeldne og ikke av klinisk signifikans ved bruk av LEV (Briggs DE & French JA, 2004). Ved litteratursøk fant vi flere rapporterte tilfeller av LEV induerte trombocytforstyrrelser (Kimland E et al, 2004; Meschede A et al, 2008; Herrman H et al, 2006; Hacquard M et al, 2009). I de to førstnevnte artiklene dreier det seg om case-rapporter fra pasienter som under LEV-terapi har fått redusert antall blodplater (Kimland E et al, 2004; Meschede A et al, 2008). Det er også rapportert en pasienthistorie fra Norge (Herrman H et al, 2006). Her dreide det seg om en 57 år gammel kvinne som utviklet ekkymoser og forlenget blødningstid like etter starten på LEV-behandlingen. Dette vedvarte frem til seponeringen 13 måneder senere. Pasienten brukte ingen andre legemidler, hadde ingen hematologiske sykdommer selv eller i familiehistorien, og alle hennes hematologiske parametere inkludert tbc, koagulasjonsfaktorer og von

Willebrands Faktor var normale. Dette indikerer at årsaken til hennes ekkymoser og forlenget blødningstid er LEV-indusert trombocytopeni. Fra Frankrike foreligger en liknende case-report fra 2009 (Hacquard H et al, 2009). Denne pasienten som stod på LEV, fikk en uforklarlig subaraknoidalblødning. Han hadde normale blodverdier og i tillegg var også blødningstiden normal. Medikamenter som er kjent å kunne påvirke blødningstendensen og platefunksjon var seponert. Ved hjelp av aggregasjonstester oppdaget man at LEV i dette tilfellet så ut til å hemme tromboxan-avhengig plateaktivering.

2.5 Lamotrigin (Lamictal)

LTG regnes også med til gruppen nyere AED selv om det kom på markedet i første halvdel av 1990 tallet. Det har fått stadig større anvendelse pga. medikamentets brede virkningsspektrum. Det brukes nå både ved partielle anfall samt ved GTK anfall og har også effekt ved absenser og atoniske anfall.

LTG hemmer de spenningsstyrte Na^+ kanalene på liknende måte som CBZ, og påvirker også frigjøringen av glutamat. Absorpsjonen av LTG er fullstendig og maksimal plasmakonsentrasjon ved peroralt inntak oppnås etter 1-3 timer.

Biotilgjengeligheten er nesten 100% og serumproteinbindingen er på 55% (Engel JR & Pedley TA, 2008).

Medikamentet metaboliseres hovedsaklig i leveren ved å omdannes til glucuronide konjugat (Esfahani FE & Dasheiff RM, 1997). Gjennomsnittlig halveringstid er 24-35 timer, men kan påvirkes betydelig ved inntak av andre legemidler samtidig.

Enzyminduserende AED øker LTG sin eliminering, mens VPA reduserer den. LTG selv påvirker ikke i noe særlig grad leverenzymene. Av den grunn forårsaker LTG ingen interaksjoner med metabolismen av andre AED som gis samtidig (LaRoche SM & Helmers SL, 2004).

Lamotrigin ser ut til å være et relativt godt tolerert preparat sammenliknet med noen av de eldre AED (Engel JR & Pedley TA, 2008). De hyppigste doserelaterte bivirkningene er sentralenervøse i form av tretthet, ataksi, svimmelhet, hodepine, søvnproblemer, nystagmus, skjelving, irritabilitet, tåkesyn og diplopi. Hudutslett er ikke uvanlig. Oftest er disse milde og morbilliforme. I sjeldne men alvorlige tilfeller kan utslettet progrediere til Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN). Dette forekommer hyppigere hos barn enn hos voksne eller ved samtidig bruk av andre AED, særlig VPA som forsinker LTG metabolismen (Mackay FJ et al, 1997; Harden CL, 2000; LaRoche SM & Helmers SL, 2004).

Hematologi

Hematologiske abnormaliteter er sjeldne. I en britisk kohortestudie med 11316 pasienter ble det registrert 4 tilfeller av nøytropeni, 3 av trombocytopeni og 2 med disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) (Mackay FJ et al, 1997). De fleste pasientene i denne studien brukte andre AED i tillegg til LTG. Dette antyder at de fleste pasientene her hadde alvorlige epilepsiformer fordi de ikke fikk tilstrekkelig anfallskontroll med monoterapi. Det er også beskrevet tilfeller av anemi (Esfahani FE & Dasheiff RM, 1997), leukopeni (Kilbas S, 2006), kombinert leukopeni og trombocytopeni (Ural AU et al, 2005), samt agranulocytose (de Camargo OA & Bode H, 1999; Solvason HB, 2000). Risikofaktorer for utviklingen av hematologiske bivirkninger ser ut til å være samtidig bruk av andre AED, bruk av doser som overstiger anbefalt startdose eller for raskt doseopptrapping (Ural AU et al, 2005). De underliggende mekanismene for hvordan LTG fører til hematologiske komplikasjoner er foreløpig ukjente.

3. Materiale og metode

Vi har gjort en tverrsnittundersøkelse, med 251 pasienter fordelt på 4 AED, og 79 kontroller (tabell 2). Vi har sammenliknet blodverdier til gruppen pasienter som bruker AED, med kontrollene.

I denne oppgaven har vi sett på noen av de hematologiske virkningene av 4 antiepileptika: CBZ, VPA, LEV og LTG.

Inklusjonskriteriene for pasientene vi så på blodverdiene til, var at de skulle ha stått på monoterapi for et av de ovenfor nevnte medikamentene i minst 6 måneder og at de var mellom 18 og 45 år. Ingen skulle bruke Warfarin og ingen av kvinnene skulle bruke hormonell antikonsepsjon. Graviditet, alvorlig mental retardasjon og rusmisbruk var andre eksklusjonskriterier.

For pasienter til CBZ, LTG og LEV, og til kontrollgruppen, brukte vi pasientdata fra en større studie (Svalheim S et al, 2010) som omfattet flere sykehus i Sør-Øst-Norge samt fra Innsbruck, Østerrike. Alle blodprøvene (også fra Østerrike) ble analysert på Rikshospitalet. For å finne pasienter som stod på monoterapi VPA lette vi selv gjennom journaler på Rikshospitalet. Målet var å finne 15 kvinner og 15 menn, som stod på monoterapi VPA og var i aldersgruppen 18-45 år. Dette viste seg å være vanskeligere enn først antatt, og til slutt måtte vi si oss fornøyd med å ha funnet 15 menn og 14 kvinner som oppfylte kriteriene. Størrelsen på de ulike gruppene ble derfor:

Tabell 2

	Kvinner	Menn	Totalt
CBZ	29	61	90
VPA	14	15	29
LEV	21	31	52
LTG	43	37	80
AED sum	107	144	251
Kontroll	43	36	79
Sum AED+Kontroll	150	180	330

I materialet sammenliknet vi så blodverdier til alle pasientene som brukte et av de ovenfor nevnte AED med en kontrollgruppe, for å se om det var noen signifikante forskjeller i blodverdier. Det samme gjorde vi også for hvert medikament for seg.

De hematologiske parameterne vi så på var hemoglobin (Hb, målt i gram pr.liter), leukocytter (leu, målt i antall pr.liter) og trombocytter (tbc, målt i antall pr.liter). Vi hadde også planlagt å se på differensialtellingen av de hvite blodcellene, men til dette fant vi for lite pasientmaterial. Et viktig utgangspunkt for å kunne sammenlikne resultater er enighet om referanseområder. I avsnittet under brukes referanseområdene til "Nordic Reference Interval Project" fra 7. januar 2005 (Fürst). Da vi har aldersintervallet 18 til 45 år i våre inklusjonskriterier, har vi kun med referanseområdene for voksne.

Referanseområder:

	Kvinner	Menn
Hemoglobin	11,7 – 15,3 gram/100 mL	13,4 – 17,0 gram/100 mL
Trombocytter	165 – 387 x 10 ¹² pr.liter	145 – 348 x 10 ¹² pr.liter
Leukocytter	3,5 – 11,0 x 10 ⁹ pr.liter	3,5 – 11,0 x 10 ⁹ pr.liter

Metodologiske problemer:

Hemoglobin

Lipidemi og dehydrering kan gi falsk økning av Hb, svangerskap kan gi falsk lav Hb.

Trombocytter

Høye verdier kan sees ved kronisk inflammatoriske prosesser, myeloproliferative syndromer, funksjonelle trombocyttdedefekter og splenektomi. Lave verdier ved minsket produksjon: aplastisk anemi, leukemi, benmargshemmende stoffer, mangel på vitamin B12 og folat og ved økt forbruk: autoantistoffer, infeksjon, hemolytiske

tilstander, systemisk lupus erytematosus (SLE), splenomegali og DIC.

Trombocyttaggregater i EDTA-røret kan gi falskt lavt tbc-tall.

Leukocytter

Høye verdier kan ses ved infeksjoner, aseptiske nekroser, maligne svulster, splenektomi og leukemi. Lave verdier ved benmargshemming: medikamenter, cytostatika, toksiske kjemikalier og maligne svulster med benmargsmetastaser.

Statistikk

Vi har vurdert dataene og antar på bakgrunn av det en normalfordeling, og det brukes derfor parametrisk testing med angivelse av gjennomsnitt og standardavvik. I resultatdelen fremstilles også et 95% konfidensintervall for differansen mellom kontroll- og pasientgruppe funnet ved T-test-analyse. Analysene er utført ved hjelp av SPSS 16.0 for Windows. Signifikans er beregnet mellom de aktuelle pasientgruppene og kontroll-populasjonen kvinner vs. kvinner , menn vs. menn og begge kjønn vs. begge kjønn.

4. Resultater

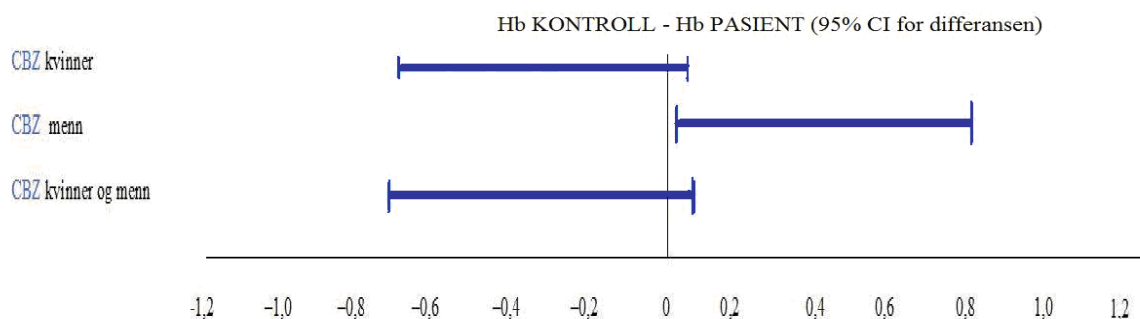
4.1 Karbamazepin

Blant menn på CBZ monoterapi fant vi lavere Hb-verdier i forhold til kontrollene.

Blant kvinnene som brukte CBZ monoterapi fant vi høyere gjennomsnittlige leukocyt-tall i forhold til kontrollgruppen.

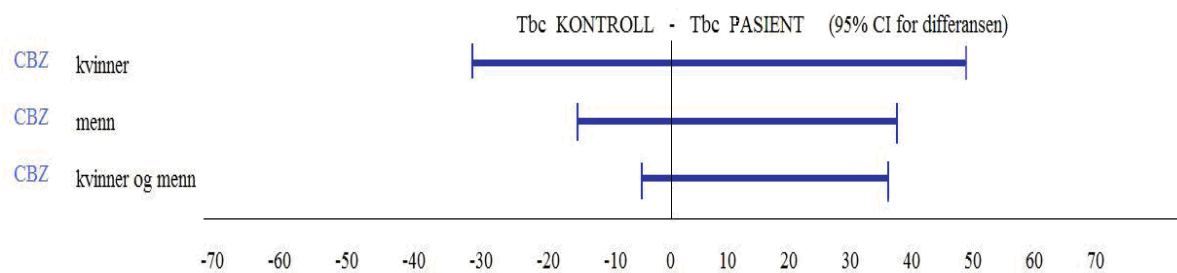
Hemoglobin CBZ

	N	Gj.snitt	St.avvik	p-verdi	Min.	Maks.	95% CI
Kvinner♀	29	13,497	0,7399	0,149	12,5	15,6	[-0,6256, 0,0997]
Menn♂	61	15,010	0,8933	0,034	11,9	17,4	[0,0338 , 0,8188]
Alle ♂ +♀	90	14,522	1,1027	0,146	11,9	17,4	[-0,6720 ,0,1010]
Kontroll♀	43	13,233	0,7714				
Kontroll♂	36	15,436	0,9607				
Kontroll♂+♀	79	14,237	1,3980				



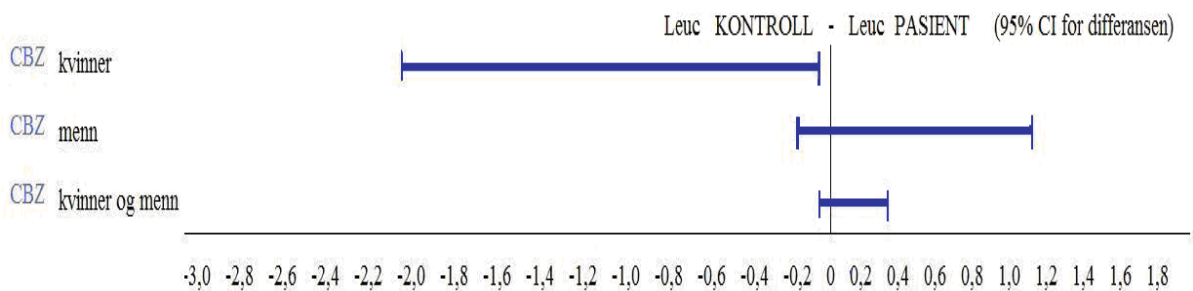
Trombocytter CBZ

	N	Gj.snitt	St.avvik	p-verdi	Min.	Maks.	95% CI
Kvinner ♀	29	279,72	98,743	0,602	177	605	[-29,515, 50,206]
Menn ♂	61	258,44	71,697	0,420	58	559	[-16,030, 38,089]
Alle ♂ + ♀	90	265,30	81,443	0,145	58	605	[-5,377, 36,144]
Kontroll ♀	43	290,07	60,261				
Kontroll ♂	36	269,47	46,570				
Kontroller ♂ + ♀	79	280,68	53,887				



Leukocytter CBZ

	N	Gj.snitt	St.avvik	p-verdi	Min.	Maks	95% CI
Kvinner ♀	29	6,328	2,2362	0,039	3,6	11,5	[-1,9618, -0,0515]
Menn ♂	61	5,762	1,5647	0,174	2,5	10,5	[-0,2125, 1,1546]
Alle ♂ + ♀	90	5,944	1,8151	0,435	2,5	11,5	[-0,07317, 0,3162]
Kontroll ♀	43	5,321	1,5014				
Kontroll ♂	36	6,233	1,6684				
Kontroller ♂ + ♀	79	5,737	1,6346				

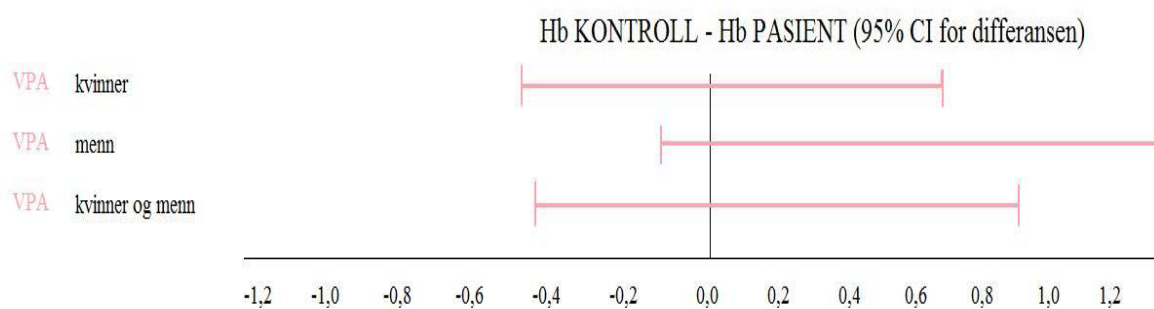


4.2 Valproat

Kvinner på VPA hadde høyere leukocyt-verdier i forhold til kontrollene. Ellers ingen signifikante endringer verken for kvinner eller menn.

Hemoglobin VPA

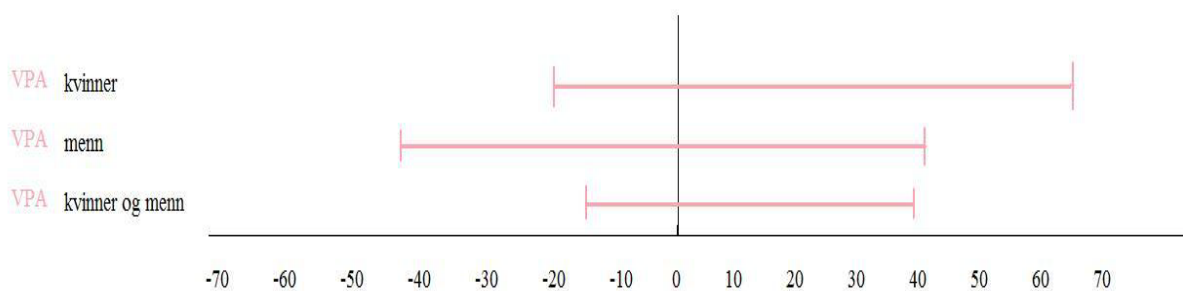
	N	Gj.snitt	St.avvik.	p-verdi	Min.	Maks	95% CI
Kvinner ♀	14	13,107	0,9651	0,663	10,5	14,3	[-0,4686 , 0,7194]
Menn ♂	15	14,853	1,5634	0,110	10,3	17,1	[-0,1368 , 1,3023]
Alle ♂ + ♀	29	14,010	1,5630	0,496	10,3	17,1	[-0,4384 , 0,8911]
Kontroll ♀	43	13,233	0,7714				
Kontroll ♂	36	15,436	0,9607				
Kontroller ♂ + ♀	79	14,237	1,3980				



Trombocytter VPA

	N	Gj.snitt	St.avvik	p-verdi	Min.	Maks	95% CI
Kvinner ♀	14	266,57	70,733	0,261	136	411	[-19,142 , 66,138]
Menn ♂	15	270,07	69,125	0,976	128	388	[-42,926 , 41,738]
Alle ♂ + ♀	29	268,38	68,667	0,389	128	411	[-16,203 , 40,811]
Kontroll ♀	43	290,07	60,261				
Kontroll ♂	36	269,47	46,570				
Kontroller ♂ + ♀	79	280,68	53,887				

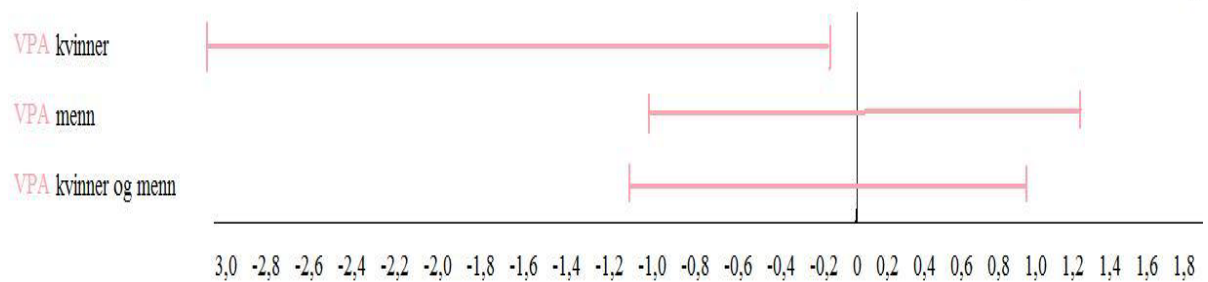
Tbc KONTROLL - Tbc PASIENT (95% CI for differansen)



Leukocytter VPA

	N	Gj.snitt	St.avvik	p-verdi	Min.	Maks	95% CI
Kvinner ♀	14	6,929	2,3818	0,030	2,7	11,1	[-3,0382 , -0,17711]
Menn ♂	15	6,147	1,8738	0,878	4,0	11,3	[-1,0657 , 1,2391]
Alle ♂ + ♀	29	6,524	2,1325	0,079	2,7	11,3	[-1,6694 , 0,0945]
Kontroll ♀	43	5,321	1,5014				
Kontroll ♂	36	6,233	1,6684				
Kontroller ♂ + ♀	79	5,737	1,6346				

Leuc KONTROLL - Leuc PASIENT (95% CI for differansen)



4.3 Levetiracetam

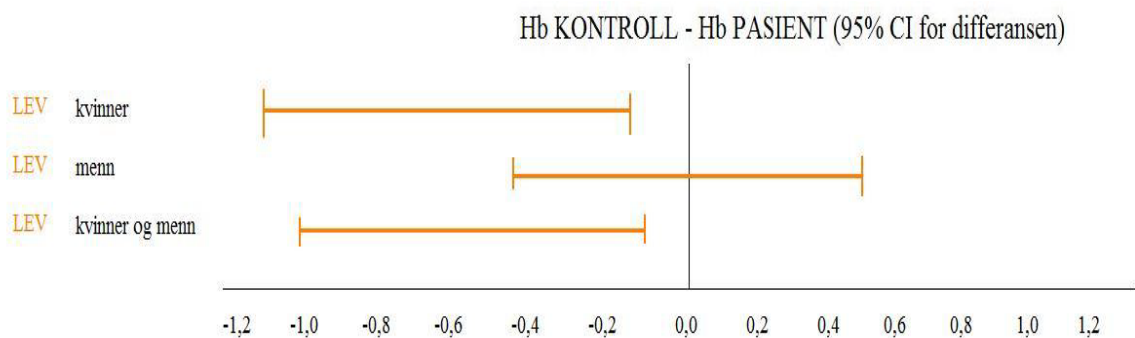
Kvinnene på LEV hadde høyere Hb- og leukocytt-verdier, men lavere tbc-tall i forhold til kontrollene.

Blant menn på LEV monoterapi hadde pasientgruppen klart lavere antall tbc enn kontrollgruppa.

Lavere trombocytterverdier blant LEV behandlede var høysignifikant.

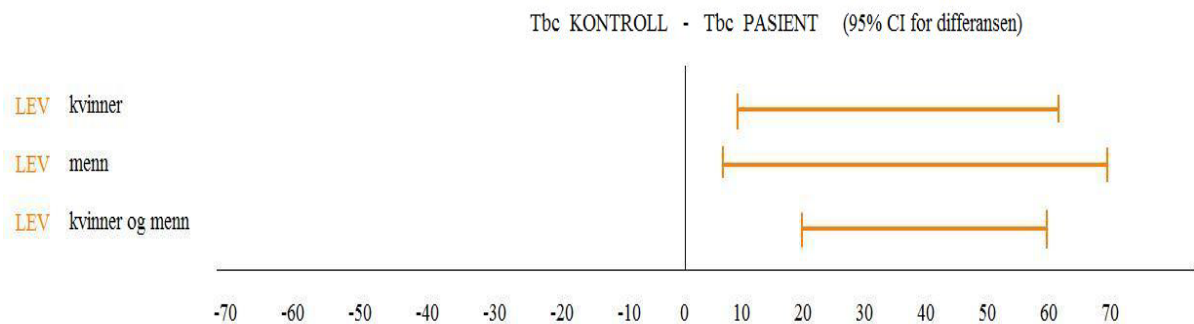
Hemoglobin LEV

	N	Gj.snitt	St.avvik	p-verdi	Min.	Maks	95% CI
Kvinner ♀	21	13,876	0,9476	0,011	11,7	15,6	[-1,1274 , -0,1598]
Menn ♂	31	15,390	0,9714	0,847	12,9	17,0	[-0,4274 , 0,5190]
Alle ♂ + ♀	52	14,779	1,2124	0,024	11,7	17,0	[-0,9980 , -0,0863]
Kontroll ♀	43	13,233	0,7714				
Kontroll ♂	36	15,436	0,9607				
Kontroller ♂ + ♀	79	14,237	1,3980				



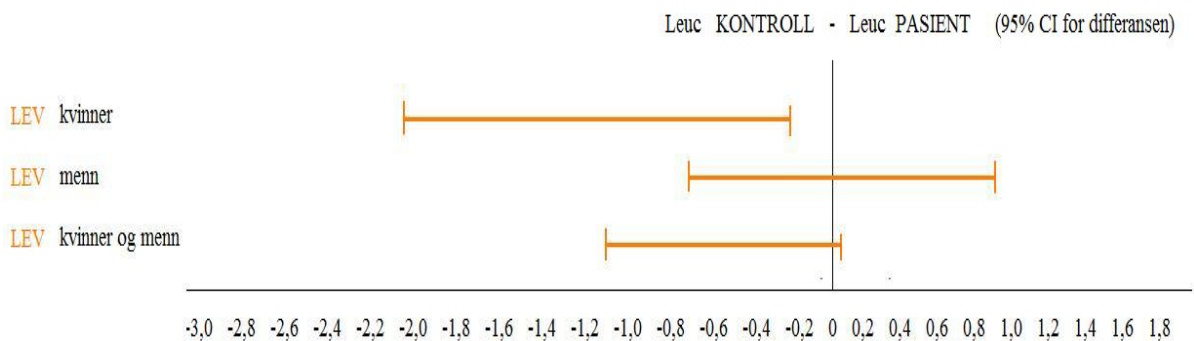
Trombocytter LEV

	N	Gj.snitt	St.avvik	p-verdi	Min.	Maks	95% CI
Kvinner ♀	21	253,67	49,682	0,008	167	361	[10,156 , 62,651]
Menn ♂	31	230,74	65,641	0,015	126	407	[7,767 , 69,694]
Alle ♂ + ♀	52	240,00	60,262	0,000	126	407	[20,202 , 61,166]
Kontroll ♀	43	290,07	60,261				
Kontroll ♂	36	269,47	46,570				
Kontroller ♂ + ♀	79	280,68	53,887				



Leukocytter LEV

	N	Gj.snitt	St.avvik	p-verdi	Min.	Maks	95% CI
Kvinner ♀	21	6,471	1,8290	0,017	3,4	10,8	[-2,0860 , -0,2150]
Menn ♂	31	6,152	1,7754	0,847	3,7	12,5	[-0,7639 , 0,9274]
Alle ♂ + ♀	52	6,281	1,7863	0,081	3,4	12,5	[-1,1560 , 0,0679]
Kontroll ♀	43	5,321	1,5014				
Kontroll ♂	36	6,6233	1,6684				
Kontroller ♂ + ♀	79	5,737	1,6346				

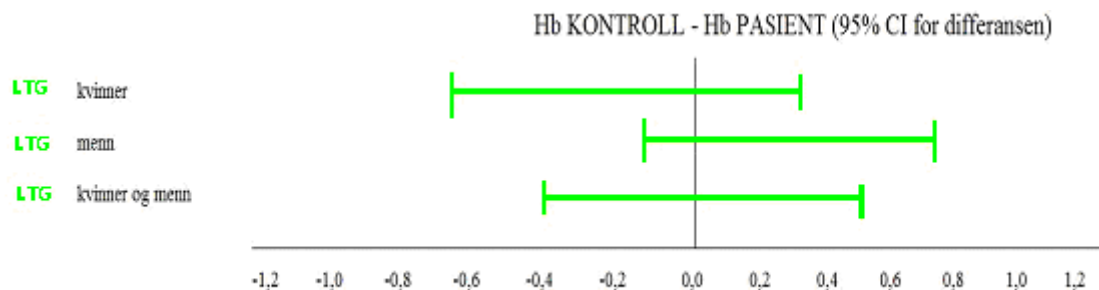


4.4 Lamotrigin

I gruppen kvinner på LTG var gjennomsnittlige leukocyt-tall høyere enn kontrollgruppa. Ellers ingen signifikante forskjeller for noen kjønn i øvige parametre.

Hemoglobin LTG

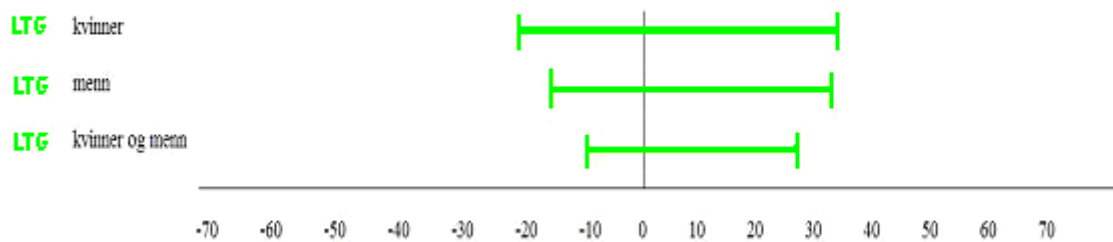
	N	Gj.snitt	St.avvik	p-verdi	Min.	Maks	95% CI
Kvinner ♀	43	13,381	1,4606	0,557	6,7	15,5	[-0,6521 , 0,3544]
Menn ♂	37	15,108	0,9391	0,145	12,6	17,3	[-0,1154 , 0,7714]
Alle ♂ + ♀	80	14,180	1,5122	0,806	6,7	17,3	[-0,3994 , 0,5128]
Kontroll♀	43	13,233	0,7714				
Kontroll♂	36	15,436	0,9607				
Kontroller ♂ + ♀	79	14,237	1,3980				



Trombocytter LTG

	N	Gj.snitt	St.avvik	p-verdi	Min.	Mak	95% CI
Kvinner ♀	43	282,58	79,725	0,597	92	500	[-20,611 , 35,587]
Menn ♂	37	261,05	45,107	0,503	159	379	[-16,516 , 33,353]
Alle ♂ + ♀	80	272,63	66,506	0,402	92	500	[-10,897 , 27,014]
Kontroll ♀	43	290,07	60,261				
Kontroll ♂	36	269,47	46,570				
Kontroller ♂ + ♀	79	280,68	53,887				

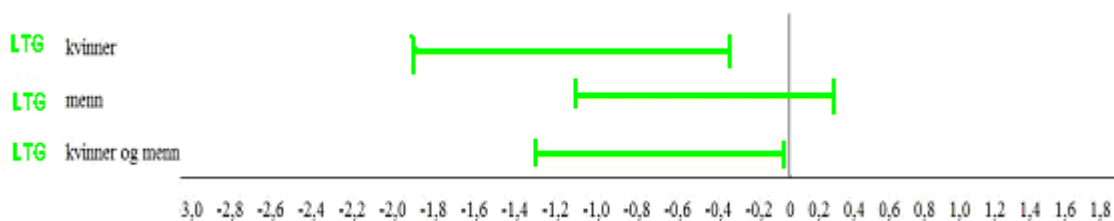
Tbc KONTROLL - Tbc PASIENT (95% CI for differansen)



Leukocytter LTG

	N	Gj.snitt	St.avvik	p-verdi	Min.	Mak	95% CI
Kvinner ♀	43	6,409	2,0133	0,006	3,7	12,1	[-1,8509, -0,3258]
Menn ♂	37	6,343	2,6818	0,834	3,4	14,5	[-1,1524 , 0,9326]
Alle ♂ + ♀	80	6,379	2,3310	0,046	3,4	14,5	[-1,2734 , -0,0107]
Kontroll ♀	43	5,321	1,5014				
Kontroll ♂	36	6,6233	1,6684				
Kontroller	79	5,737	1,6346				

Leuc KONTROLL - Leuc PASIENT (95% CI for differansen)



5. Diskusjon

Ved innledningen av studentprosjektet brukte vi Felleskatalogen en del som oppslagsverk for å finne henholdsvis vanlige og rapporterte bivirkninger av de ulike AED. Dette ble problematisk å forholde seg til da informasjonen som er å finne i Felleskatalogen er skrevet av legemidlenes egne produsenter, bivirkningene som nevnes her er rapporterte tilfeller men ikke nødvendigvis beviste sammenhenger. Vi opplevde ved alle fire AED å finne overrapportering av bivirkninger i forhold til det vi ellers fant i litteraturen. Vi har derfor valgt å konsentrere oss om internasjonalt dokumenterte effekter. Dette fant vi ved ikke-systematisk litteratursøk i Pubmed og Cochrane på relevante ord og preparater.

CBZ

Ifølge våre litteratursøk er et moderat, ofte subklinisk, fall i antall hvite blodlegemer svært vanlig, og opptrer så hyppig som hos 10-20% av brukerne (Harden CL, 2000). Vi fant interessant nok det motsatte, nemlig en signifikant økning i leukocytter hos kvinner på CBZ i forhold til kontrollene. I tillegg viste våre resultater et fall i Hb hos menn på CBZ i forhold til kontrollgruppa.

VPA

VPA er kjent for å kunne gi en rekke hematologiske endringer. Den hyppigste hematologiske endringen ved VPA-bruk er trombocytopeni (Allan RW, 2007; Acharya S & Bussel J, 2000). Den er som regel lettgradig og utvikles vanligvis etter flere måneder med høye VPA serumnivåer. I vår undersøkelse fant vi ingen signifikante endringer i tbc-tall mellom pasient- og kontrollgruppe for verken kvinner eller menn. Her må det nevnes at VPA-gruppene var små (henholdsvis 15 menn og 14 kvinner) noe som gjør det vanskeligere å få statistisk signifikante resultater. Hadde vi hatt en større pasientgruppe for VPA monoterapi ville vi ha fått mer statistisk tyngde. Dessuten viser en studie at trombocytopeni-risikoen ved VPA øker markant først ved serumnivåer over 700 og 900 $\mu\text{mol/l}$ for henholdsvis kvinner og menn (Nasreddine W

& Beydoun A, 2008). I vår undersøkelse så vi ikke direkte på serumnivåene av VPA, men brukte kun inklusjonskriteriet VPA monoterapi. Det er derfor mulig at pasientgruppene våre hadde serumnivåer av VPA som var under disse terskelverdiene hvorefter risikoen for å utvikle trombocytopeni øker markant.

Det eneste signifikante funnet vi hadde i denne gruppen var økt leukocyt-verdi blant kvinnelige pasienter sammenliknet med kontrollgruppen.

LEV

Ut fra dagens kunnskap antar man at hematologiske bivirkninger er svært sjeldne og ikke klinisk signifikante ved bruk av LEV (Briggs DE & French JA, 2004). Men ved litteratursøk har vi funnet flere rapporter av enkelt-tilfeller av både kvantitative (Kimland E et al, 2004; Meschede A et al, 2008) og kvalitative (Herrman H et al, 2006; Hacquard M et al, 2009) forandringer på tbc under bruk av LEV. En kvantitativ forskjell mellom brukerne av LEV og kontrollgruppen observerte vi også i vår egen studie. I vår undersøkelse hadde menn som brukte LEV i gjennomsnitt $38,73 \times 10^{12}$ (14,37%) færre tbc enn kontrollene, kvinner på LEV hadde et gjennomsnitt som var $36,40 \times 10^{12}$ (12,55%) lavere enn kontrollgruppa, og gruppen som helhet hadde gått ned $40,68 \times 10^{12} / L$ (14,49 %). Alle differansene statistisk signifikante. Selv om verdiene for både pasient – og kontrollgruppa var godt innenfor referanseområdet, kan dette ha stor betydning på det individuelle plan. Dette gjelder spesielt pasienter som har tilleggsfaktorer som gjør de spesielt sårbare for fall i tbc eller tbc-verdier som er lavt normale. Dessuten utgjøres tbc-fall for LEV-brukere som gruppe, av pasienter som sprer seg rundt den gjennomsnittlige verdien i tbc-nedsettelse. Slik vil noen ha et større tap av tbc enn det som kan vises på gruppenivå. Det vil derfor være viktig å finne metoder for å identifisere pasienter som kan representere såkalte outliers i et statistisk materiale.

I tillegg fant vi at kvinnene på LEV hadde høyere Hb-verdier og leukocyt-tall i forhold til kontroll, også dette signifikant, men forskjellene er ikke store og kan neppe antas å være av klinisk betydning.

LTG

For LTG er det rapportert enkelttilfeller av kliniske relevante endringer i blodbildeverdier (Mackay FJ et al, 1997), ellers er hematologiske bivirkninger av LTG svært sjeldne. Risikofaktorer for utviklingen av hematologiske bivirkninger ved LTG ser ut til å være samtidig bruk av andre AED, bruk av doser som overstiger anbefalt startdose, eller for raskt doseopptrapping (Ural AU et al, 2005). I vår undersøkelse fant vi at kvinner på LTG monoterapi hadde en statistisk signifikant økt leukocytverdi i forhold til kontrollgruppa, med gjennomsnittlig $1,0067 \times 10^9$ (18,92%) flere leukocytter. Ellers fant vi ingen forskjell mellom LTG og kontroll for verken kvinner eller menn, noe som er på linje med det vi har funnet i litteraturen.

Svakheter ved oppgaven:

En svakhet ved vår oppgave er at vi ikke så på serumnivåer av de ulike AED, men kun brukte AED monoterapi som inklusjonskriterium. Man har sett at flere av de hematologiske bivirkningene først opptrer ved høye serumnivåer.

Vi vet heller ikke hvilke legemidler pasientene hadde brukt før de begynte på det aktuelle AED. Hvis tidligere brukte preparater har gitt varige forandringer i hematologiske parametre vil dette i verste fall kunne fungere som en forstyrrende faktor.

En annen svakhet er at VPA-gruppen var mindre enn de andre gruppene, noe som gav denne gruppen mindre statistisk tyngde og gjør det vanskelig å trekke konklusjoner ut fra resultatene vi fant der.

I tillegg skulle vi gjerne ha sett på differensialtelling av leukocytter, og ikke bare leukocytter som en hel gruppe. Da kunne vi muligens ha lett etter spesifikke endringer innenfor de ulike hvite blodcellene.

6. Konklusjon

Mange studier støtter hypotesen om at enkelte AED påvirker hematologiske parametre i pasienter. I vår studie fant vi signifikant endrete blodbildeværdier enten samlet for hele pasientgruppen eller for et kjønn, for alle de fire AED vi undersøkte.

Funnene i vår studie tyder på at også de nyere AED påvirker hematologiske parametre. Det klareste funnet var en tydelig nedgang i tbc-verdier hos de som brukte LEV, både for pasientgruppen som helhet, og for henholdsvis kvinner og menn som enkeltgrupper. I litteraturen ellers er det beskrevet enkelttilfeller av at LEV kan påvirke tbc både i antall og funksjon, men dette er den første studien av et større materiale der man ser en kvantativ forskjell i tbc nivåer mellom kontroller og LEV brukere. Med bakgrunn i våre egne funn og det vi har funnet i litteraturen kan det se ut som om LEV nettopp har innvirkning på tbc både kvalitativt og kvantitativt, og det er behov for mer kunnskap og forskning innenfor dette området.

Når det gjelder de eldre AEDs gjenspeiler ikke våre resultater de hyppigst beskrevne hematologiske endringene. I litteraturen er CBZ beskrevet å gi lett fall i hvite blodlegemer, mens VPA sin vanligste hematologiske bivirkning er beskrevet å være lett trombocytopeni. Ingen av disse parameterne gav signifikante verdier i vår studie. Vi så hos kvinnene som brukte CBZ en økning i leukocytter. Årsaken til dette er usikker. I forhold til tbc og VPA er det vist at trombocytopeni særlig forekommer ved høye serum-VPA-nivåer, mens vi ikke så på serumnivåene til pasientene. I tillegg var VPA gruppen mindre enn de andre gruppene og hadde dermed mindre statistisk tyngde.

7. Ordliste

AED(s): Antiepileptic drug(s)

CBZ: Karbamazepin

DIC: Disseminert intravaskulær koagulasjon

GTK: Generaliserte tonisk-kloniske anfall

Hb: hemoglobin

Leu: Leukocytter

LEV: Levetiracetam

LTG: Lamotrigin

PHT: Phenytoin

SLE: Systemisk lupus erytematosus

SJS: Stevens-Johnsons syndrom

Tbc: trombocytter/blodplater

TEN: toksisk epidermal nekrolyse

VPA: Valproat

WBC: white blood cells, dvs. hvite blodlegemer

Kildeliste

1. Acharya S, Bussel J: Hematologic toxicity of Sodium Valproate. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2000; 22: 62-65
2. Allan RW: Myelodysplastic syndrome associated with chronic valproic acid therapy: A case report and review of the literature. *Hematology* 2007;12: 493-496
3. Barr RD, Copeland SA, Stockwell ML, Morris N, Kelton JC: Valproic acid and immune thrombocytopenia. *Arch Dis Child* 1982; 57: 681-684
4. Briggs DE, French JA: Levetiracetam safety profiles and tolerability in epilepsy patients. *Expert Opinion Drug Safety* 2004; 3: 415-424
5. de Camargo OA, Bode H: Agranulocytosis associated with lamotrigine. *BMJ* 1999; 318:1179
6. Covanis A, Gupta AK, Jeavons PM: Sodium valproate: monotherapy and polytherapy. *Epilepsia* 1982; 23:693-720
7. Engel J, Pedley TA Jr: *Epilepsy: a comprehensive textbook, volume two*. ISBN-10: 0-7817-5777-0 Lippincott Williams & Wilkins 2. edition, 2008
8. Esfahani FE, Dasheiff RM: Anemia associated with lamotrigine. *Neurology* 1997, 49: 306-307
9. Felleskatalogen 2009 ISBN: 978-82-450-0799-2
10. Fürsts blå ringperm - Nordic Reference Interval Project fra 7. januar 2005
11. Gjerstad L, Løyning Y, Eeg-Olofsson O, Eriksson AS og Taubøll E: *Epilepsi. I: Leif Gjerstad, Ola Hunsbeth Skjeldal og Erik Helseth: Nevrologi og nevrokirurgi: fra barn til voksen: undersøkelse, diagnose, behandling*. ISBN: 978-82-412-0628-3, Vett & viten forlag Nesbru 2007; (4. utgave), pp 337-358
12. Hacquard M, Richard S, Lacour JC, Lecompt T, Vespignani H: Levetiracetam induced platelet dysfunction. *Epilepsy Research* 2009; 86: 94-96
13. Handoko KB, Souverein PC, van Staa TP, Meyboom RH, Leufkens HG, Egberts TC, van den Bemt PM : Risk of Aplastic Anemia in Patients Using Antiepileptic Drugs. *Epilepsia* 2006; 47: 1232-1236
14. Harden CL: Therapeutic safety monitoring-what to look for and when to look for it. *Epilepsia* 2000; 41: 37-44

-
15. Hart RG, Easton JD: Carbamazepine and Hematological Monitoring. *Ann Neurol* 1982; 11: 309-312
 16. Hauser E, Seidl R, Freilinger M, Male C, Herkner K: Hematologic manifestations and impaired liver synthetic function during valproate monotherapy. *Brain Dev* 1996; 18:105-109
 17. Herrman H, Taubøll E, Gjerstad L: Levetiracetam-induced thrombocytopathia. North American Regional Epilepsy Meeting, San Diego, USA, December 2006.
 18. Ishikita T, Ishiguro A, Fujisawa K, Tsukimoto I, Shimbo T: Carbamazepine-induced thrombocytopenia defined by a challenge test. *American Journal of Hematology* 1999; 62: 52-55
 19. Kilbas S: Lamotrigine induced leukopenia. *Epileptic Disorders* 2006; 8: 317
 20. Kimland E, Höjeberg B, von Euler M: Levetiracetam induced thrombocytopenia. *Epilepsia* 2004; 45: 877-878
 21. Kis B, Szupera Z, Mezei Z, Gecse A, Telegdy G, Vecsei L: Valproate treatment and plate function: the role of arachidonate metabolites. *Epilepsia* 1999; 40: 307-310
 22. Kishi T, Fujita N, Kawaguchi H, Ishimae M, Watanabe K, Tanaka T: Bone marrow suppression induced by high dose valproic acid. *Arch Dis Child* 1994; 71:153-155
 23. Kreuz W, Linde M, Funk R, Meyer-Schrod R, Föll E, Nowak-Göttl U, Jacobi G, Vigh Z, Scharrer I: Valproate therapy induces von Willebrand disease type 1. *Epilepsia* 1991; 33:178-184
 24. LaRoche SM, Helmers SL: The new antiepileptic drugs, scientific review. *JAMA* 2004; 291: 605-614
 25. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, Fuks B: The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 9861-9866
 26. Mackay FJ, Wilton LV, Pearce GL, Freemantel SN, Mann RD: Safety of long-term lamotrigine in epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 881-886
 27. Meschede A, Runge U, Sabolek M: Thrombocytopenia during levetiracetam therapy. *Epilepsy Res* 2008; 80: 91-92
 28. Nakken KO: Fokus på epilepsi. ISBN: 978-82-022-2628-2 , J.W.Cappelens Forlag, Oslo 2003
 29. Nasreddine W, Beydoun A: Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study. *Epilepsia* 2008; 49: 438-445
 30. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK: Rang and Dale's Pharmacology. ISBN 0443071454 Churchill Livingstone Elsevier, 5th ed. 2003.

31. Sobotka JL, Alexander B, Cook BL: A review of Carbamazepine's hematologic reactions and monitoring recommendations. *DICP The Annals of Pharmacotherapy* 1990; 24: 1214-1219
32. Solvason HB: Agranulocytosis associated with lamotrigine. *Am J Psych* 2000; 157: 1704
33. Svalheim S, Taubøll E, Luef G, Lossius A, Rauchenzauner M, Sandvand F, Berelsen M, Mørkrid L, Gjerstad L: Differential effects of levetiracetam, carbamazepin, and lamotrigine on reproductive endocrine function in adults. *Epilepsy Behav.* 2009; 16: 281-287
34. Terao T: Transient thrombocytopenia with continuing carbamazepine. *Am J Psych* 1993; 150; 1750-1751.
35. Ural AU, Gökçil Z, Nevruz O, Cetin T, Avcu F: Leukopenia and thrombocytopenia possibly associated with lamotrigine use in a patient. *Epileptic Disorders* 2005; 7: 33-35
36. White JR, Walczak TS, Leppik IE, Rarick J, Tran T, Beniak TE, Matchinsky DJ, Gumnit RJ: Discontinuation of levetiracetam because of behavioural side effects: A case-control study. *Neurology* 2003; 61:1218-1221
37. Zeller JA, Schlesinger S, Runge U, Kessler C: Influence of valproate monotherapy on plate activation and hematologic values. *Epilepsia* 1999; 40: 186-189